

# 黏附分子在沙利度胺所致大鼠肝纤维化中的作用机制

肖艳菊, 罗和生, 吕鹏

## ■背景资料

沙利度胺由于其重要的抗炎、免疫调节及抗血管生成作用, 近年来受到重视。沙利度胺可以下调黏附分子和选择素, 而肝损伤时会表达细胞间黏附分子, 利用之以及只可用来治疗肝纤维化。

肖艳菊, 罗和生, 吕鹏, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市 430060

肖艳菊, 硕士, 主要从事消化道疾病的基础与临床的研究。

通讯作者: 罗和生, 430060, 湖北省武汉市, 武汉大学人民医院消化内科, luotang@public.wh.hb.cn

收稿日期: 2007-06-27 修回日期: 2007-10-18

## Effects of thalidomide on adhesion molecules in rat liver fibrosis

Yan-Jiu Xiao, He-Sheng Luo, Peng Lv

Yan-Ju Xiao, He-Sheng Luo, Peng Lv, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: He-Sheng Luo, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. luotang@public.wh.hb.cn

Received: 2007-06-27 Revised: 2007-10-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the therapeutic effects and mechanism of thalidomide on hepatic fibrosis in rats.

**METHODS:** Liver fibrosis in rats was induced by intraperitoneal injection of carbon tetrachloride for 4 weeks. The rats were killed at 2, 4 and 6 wk after treatment with 100 mg/kg intragastric thalidomide. Liver fibrosis score was assessed under the light microscope by H&E staining. Serum hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen type III (PCIII) and collagen type IV were detected by radioimmunoassay. Expression of ICAM-1, VCAM-1 and E selectin were examined by immunohistochemistry. mRNA levels for ICAM-1, VCAM-1, and E selectin was detected by reverse-transcriptase polymerase chain reaction.

**RESULTS:** Compared with the liver fibrosis group, fibrosis score in thalidomide-treated rats (4 or 6 wk) was obviously improved ( $P < 0.05$ ). Serum HA ( $176.6 \pm 7.5 \mu\text{g/L}$ ,  $173.8 \pm 6.7 \mu\text{g/L}$  vs  $486.9 \pm 12.4 \mu\text{g/L}$ ), LN ( $38.4 \pm 5.8 \mu\text{g/L}$ ,  $34.7 \pm 7.3 \mu\text{g/L}$  vs  $84.5 \pm 5.2 \mu\text{g/L}$ ), PCIII ( $44.3 \pm 5.5 \mu\text{g/L}$ ,  $40.2 \pm 6.1 \mu\text{g/L}$  vs  $65.0 \pm 5.6 \mu\text{g/L}$ ) and

collagen IV ( $31.8 \pm 6.7 \mu\text{g/L}$ ,  $30.4 \pm 5.7 \mu\text{g/L}$  vs  $55.6 \pm 6.5 \mu\text{g/L}$ ) in rats treated with thalidomide for 4 or 6 wk were significantly lower than those in rats with liver fibrosis ( $P < 0.05$ ). Expression of ICAM-1, VCAM-1 and E selectin protein and mRNA was significantly reduced in thalidomide-treated rats, compared with that in rats with liver fibrosis ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Thalidomide can reverse liver fibrosis in rats via down-regulation of the expression of ICAM-1, VCAM-1 and E selectin.

**Key Words:** Liver fibrosis; Thalidomide; Cell adhesion molecule

Xiao YJ, Luo HS, Lv P. Effects of thalidomide on adhesion molecules in rat liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(32): 3372-3376

## 摘要

**目的:** 观察沙利度胺对大鼠实验性肝纤维化的治疗效果并探讨其作用机制。

**方法:** 四氯化碳腹腔注射制备大鼠肝纤维化模型后, 应用沙利度胺(100 mg/kg) ig 分别治疗2、4、6 wk作为动态观察时相点。HE染色观察肝组织病理变化, 放射免疫法检测血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)和Ⅳ型胶原(CⅣ)的表达, 免疫组织化学法检测细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和E-选择素(E-selectin)蛋白质的表达, 逆转录聚合酶链反应法检测ICAM-1、VCAM-1和E-selectin mRNA的表达。

**结果:** 与肝纤维化组相比, 沙利度胺治疗4 wk、6 wk能显著降低大鼠肝组织纤维化积分, 显著降低血清HA( $176.6 \pm 7.5 \mu\text{g/L}$ ,  $173.8 \pm 6.7 \mu\text{g/L}$  vs  $486.9 \pm 12.4 \mu\text{g/L}$ )、LN( $38.4 \pm 5.8 \mu\text{g/L}$ ,  $34.7 \pm 7.3 \mu\text{g/L}$  vs  $84.5 \pm 5.2 \mu\text{g/L}$ )、PCⅢ( $44.3 \pm 5.5 \mu\text{g/L}$ ,  $40.2 \pm 6.1 \mu\text{g/L}$  vs  $65.0 \pm 5.6 \mu\text{g/L}$ )、CⅣ( $31.8 \pm 6.7 \mu\text{g/L}$ ,  $30.4 \pm 5.7 \mu\text{g/L}$  vs  $55.6 \pm 6.5 \mu\text{g/L}$ )的含量( $P < 0.05$ ), 沙利度胺治

疗2 wk, 4 wk, 6 wk组均可显著降低ICAM-1、VCAM-1和E-selectin蛋白和mRNA的表达( $P<0.05$ ).

**结论:** 沙利度胺可通过下调ICAM-1、VCAM-1和E-selectin表达水平而发挥抗肝纤维化作用.

**关键词:** 肝纤维化; 沙利度胺; 细胞黏附分子

肖艳菊, 罗和生, 吕鹏. 黏附分子在沙利度胺所致大鼠肝纤维化中的作用机制. 世界华人消化杂志 2007; 15(32): 3372-3376  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3372.asp>

## 0 引言

肝损伤时内皮细胞表型发生改变, 从而表达细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、E-选择素(E-selectin)等, 能黏附中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞或Kupffer细胞, 加重炎症和免疫损伤<sup>[1-3]</sup>. 沙利度胺可以下调黏附分子和选择素, 可利用这一机制用来治疗肝纤维化.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物: ♂ Wistar大鼠, SPF级, 体质量85-95 g, 由湖北省实验动物研究中心提供, 许可证号: SCXK(鄂)2003-0005. 自由饮水, 饲以条杆状动物饲料.

1.1.2 主要试剂: 沙利度胺(常州制药厂有限公司产品)与生理盐水配成1%溶液. 四氯化碳(郑州试剂二厂产品), 国产分析纯, 与食用花生油按1:6比例配成溶液. 透明质酸(hyaluronic acid, HA), 层粘连蛋白(laminin, LN), III型前胶原(procollagen Type III, PCIII), IV型胶原(Collagen Type IV, CIV)放免试剂盒为上海海军医学研究所产品; 小鼠抗大鼠ICAM-1抗体为美国Santa Cruz公司产品; 兔抗大鼠VCAM-1抗体、E-selectin抗体为武汉博士德生物工程公司产品; SP试剂盒为福建迈新公司产品; TRIzol RNA抽提试剂为美国Invitrogen公司产品; M-MLV逆转录酶为美国Promega公司产品; Taq DNA聚合酶为日本TaKaRa公司产品.

### 1.2 方法

1.2.1 动物分组及处理: 将65只大鼠随机分为两组, 正常对照组(N组)10只和模型组55只. 模型组均用四氯化碳花生油溶液按2 mL/kg ip, 每周3次, N组ip等量的纯花生油. 4 wk后, 模型组中大鼠死

亡5只, 存活50只, 随机处死其中8只作为A组, 见肝纤维化模型形成, 取血清及新鲜肝组织速冻保存. 模型组中其他42只随机分成治疗组32只和自动逆转组(B组)10只. 正常对照组和自动逆转组改用等量的生理盐水ig, 6 wk后处死. 治疗组大鼠改用沙利度胺溶液100 mg/kg体质量ig, 在2 wk、4 wk和6 wk末随机处死12、10和10只, 作为C、D和E组, 取血清及新鲜肝组织速冻保存.

1.2.2 肝脏病理学检查: 每只大鼠均取肝右叶的肝组织进行HE染色观察肝纤维化程度(S). S分期参考2000年西安会议修订的病毒性肝炎防治方案. S0期的积分为0, S1期的积分为1, 依次类推.

1.2.3 放射免疫法检测血清HA、LN、PCIII和CIV的表达: 操作严格按试剂盒使用说明进行.

1.2.4 免疫组织化学法检测ICAM-1、VCAM-1和E-selectin的表达: 使用S-P法, DAB显色, 具体步骤参照试剂盒说明书进行. ICAM-1、VCAM-1和E-selectin的阳性表达位于胞质或胞膜. 每例随机观察5个高倍视野(400倍), 每个视野计数1000个细胞, 记录阳性细胞的百分比.

1.2.5 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)方法测定肝组织ICAM-1、VCAM-1、E-selectin mRNA的表达: 取肝组织100 mg, 加入TRIzol 1 mL, 一步法提取总RNA, 标本均经紫外分光光度计测定其纯度及含量. 取总RNA 1  $\mu$ g, 逆转录成cDNA. 取1  $\mu$ L cDNA用于PCR的扩增. 引物由上海赛百盛生物工程公司合成. 序列为: ICAM-1(385 bp): 上游, 5'-CTGCAGAGCACAAACAGCAGAG-3'; 下游, 5'-AAGGCCGAGAGCAAAAGAAGC-3'; VCAM-1(283 bp): 上游, 5'-TAAGTTACACAGCAGTCAAATGGA-3'; 下游, 5'-CACATACATAAATGCCGGAATCTT-3'; E-selectin(506 bp): 上游, 5'-CAACGTGCACGTTTGACTGT-3'; 下游, 5'-AGGTCAAGGCTTGAACACTG-3'; GAPDH(309 bp): 上游, 5'-TCCCTCAAGATTGTCAGCAA-3'; 下游, 5'-AGATCCACAACGGATACATT-3'. PCR反应体系为25  $\mu$ L, 反应条件为: ICAM-1(94 $^{\circ}$ C 60 s, 55 $^{\circ}$ C 60 s, 72 $^{\circ}$ C 60 s, 32个循环), VCAM-1(95 $^{\circ}$ C 60 s, 55 $^{\circ}$ C 60 s, 72 $^{\circ}$ C 60 s, 32个循环), E-selectin(94 $^{\circ}$ C 30 s, 53 $^{\circ}$ C 45 s, 72 $^{\circ}$ C 60 s, 35个循环), GAPDH(94 $^{\circ}$ C 30 s, 53 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 45 s, 35个循环). 看家基因GAPDH作为内参照. PCR产物进行15 g/L琼脂糖凝胶电泳, 溴化乙锭染色, 法国Vilber Lourmat凝胶成像分析系统照相及测定条带的面积和灰度值. 以目的条带的面积 $\times$ 灰度值/GAPDH条带的面积 $\times$ 灰度值的

## ■ 研发前沿

本文研究了沙利度胺可通过下调ICAM-1、VCAM-1和E-selectin表达水平而发挥抗肝纤维化作用, 对沙利度胺老药新用有一定的科研意义.

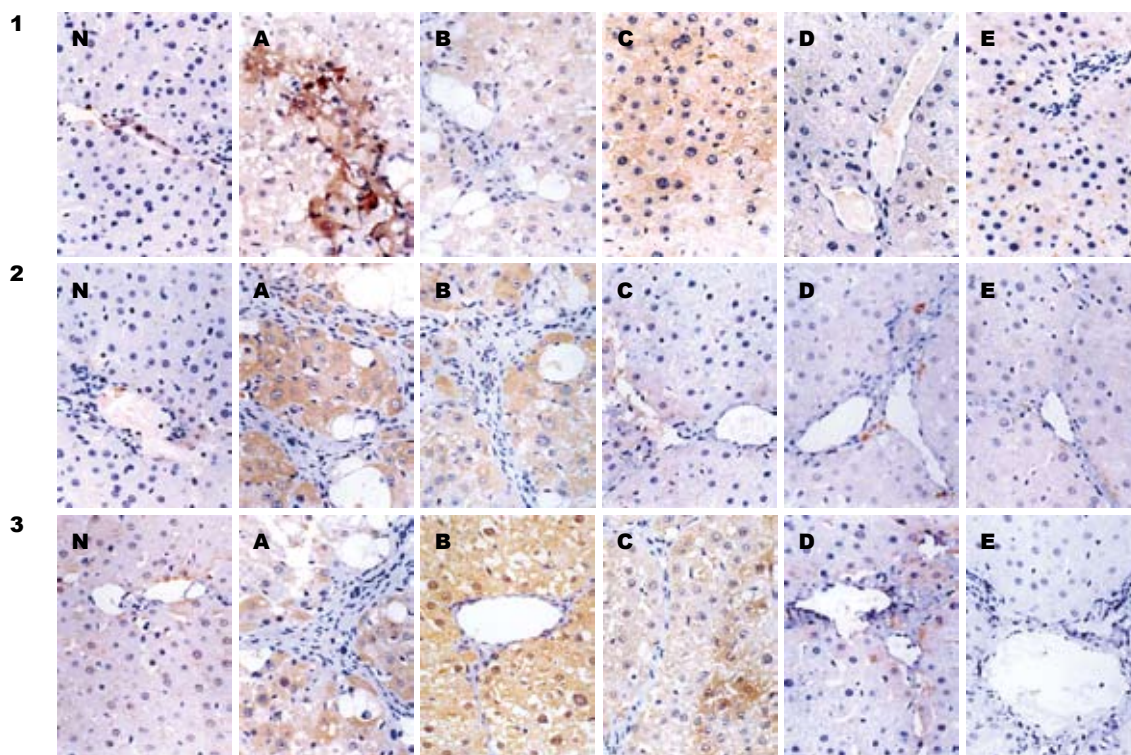


图1 大鼠肝组织ICAM-1、VCAM-1、E-selectin蛋白的表达(S-P,  $\times 400$ ). 1: ICAM-1; 2: VCAM-1; 3: E-selectin.

比值代表mRNA的表达水平。

**统计学处理** 全部数据采用SPSS11.5软件进行统计分析. 实验数据均以mean $\pm$ SD表示, 采用单因素方差分析(one-way ANOVA),  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 肝脏病理学变化** 光镜下正常对照组肝脏形态学基本正常. 模型组可见灶状坏死, 伴炎性细胞浸润, 小叶结构紊乱, 肝内有纤维性间隔形成, 形成稳定的完全性中心-中心和(或)中心-门静脉性纤维间隔并存的肝纤维化. 治疗组(4 wk组、6 wk组)大鼠肝纤维化程度较模型组明显减轻, 表现为肝组织坏死不明显, 汇管区少量纤维组织增生, 向小叶内延伸. 肝纤维化组较正常组肝纤维化积分显著升高( $P < 0.05$ ). 自动逆转组较模型组肝纤维化积分有所降低, 但差别无统计学意义( $P > 0.05$ ). 沙利度胺治疗4 wk组、6 wk组肝纤维化积分较肝纤维化组显著降低( $P < 0.05$ , 表1).

**2.2 血清HA、LN、PCⅢ和CIV含量的变化** 肝纤维化组血清HA、LN、PCⅢ和CIV水平均显著高于正常组( $P < 0.05$ ). 自动逆转组血清HA、LN、PCⅢ和CIV水平较肝纤维化组有所降低, 但无显著性差异( $P > 0.05$ ). 使用沙利度胺治疗后,

表1 大鼠肝纤维化程度及积分检测结果(mean  $\pm$  SD)

分组	n	S0	S1	S2	S3	S4	肝纤维化积分
N	10	10	0	0	0	0	0.00 $\pm$ 0.00
A	8	0	0	2	6	0	2.75 $\pm$ 0.46 <sup>a</sup>
B	10	0	0	4	6	0	2.60 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup>
C	12	0	2	4	6	0	2.33 $\pm$ 0.78 <sup>a</sup>
D	10	0	3	6	1	0	1.60 $\pm$ 0.52 <sup>ceg</sup>
E	10	0	5	5	0	0	1.50 $\pm$ 0.53 <sup>ceg</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs N; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs A; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs B; <sup>g</sup> $P < 0.05$  vs C.

治疗4 wk、6 wk组大鼠的血清HA、LN、PCⅢ和CIV浓度较肝纤维化组和治疗2 wk组均显著降低( $P < 0.05$ , 表2).

**2.3 肝组织ICAM-1、VCAM-1和E-selectin蛋白的表达** 正常组大鼠肝组织仅血管内皮细胞有少量ICAM-1表达, 肝窦周细胞表达较弱, 肝细胞及胆管上皮细胞无表达. 肝纤维化组大鼠肝组织ICAM-1表达较正常组明显增加, 除肝窦周细胞、血管内皮细胞ICAM-1表达增强, 肝细胞也出现ICAM-1的表达, ICAM-1阳性细胞多分布在汇管区周围、肝小叶内炎性细胞浸润区和坏死灶内. VCAM-1、E-选择素同样在正常组大鼠几乎无表达, 在肝纤维化时的表达和分布与ICAM-1类似(图1).



表 2 各组大鼠血清肝纤维化标志物检测结果(mean  $\pm$  SD,  $\mu$ g/L)

分组	n	HA	LN	PC III	C IV
N	10	109.8 $\pm$ 7.1	29.1 $\pm$ 4.0	7.2 $\pm$ 0.7	23.9 $\pm$ 7.0
A	8	486.9 $\pm$ 12.4 <sup>a</sup>	84.5 $\pm$ 5.2 <sup>a</sup>	65.0 $\pm$ 5.6 <sup>a</sup>	55.6 $\pm$ 6.5 <sup>a</sup>
B	10	483.7 $\pm$ 14.4 <sup>a</sup>	81.4 $\pm$ 6.2 <sup>a</sup>	63.6 $\pm$ 6.3 <sup>a</sup>	52.9 $\pm$ 6.6 <sup>a</sup>
C	12	481.1 $\pm$ 13.3 <sup>a</sup>	80.3 $\pm$ 5.5 <sup>a</sup>	61.4 $\pm$ 5.6 <sup>a</sup>	52.5 $\pm$ 6.9 <sup>a</sup>
D	10	176.6 $\pm$ 7.5 <sup>ceg</sup>	38.4 $\pm$ 5.8 <sup>ceg</sup>	44.3 $\pm$ 5.5 <sup>ceg</sup>	31.8 $\pm$ 6.7 <sup>ceg</sup>
E	10	173.8 $\pm$ 6.7 <sup>ceg</sup>	34.7 $\pm$ 7.3 <sup>ceg</sup>	40.2 $\pm$ 6.1 <sup>ceg</sup>	30.4 $\pm$ 5.7 <sup>ceg</sup>

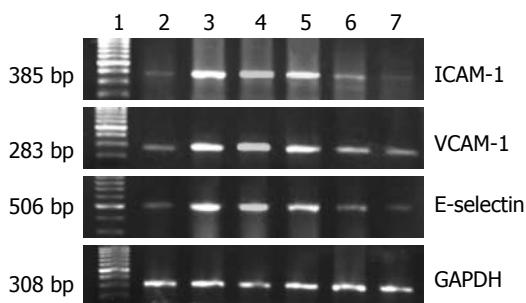
<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs N; <sup>c</sup>*P* < 0.05 vs A; <sup>e</sup>*P* < 0.05 vs B; <sup>g</sup>*P* < 0.05 vs C.

图 2 各组大鼠肝组织ICAM-1、VCAM-1、E-selectin mRNA的表达。1: marker; 2: 正常对照组; 3: 肝纤维化组; 4: 自动逆转组; 5: 沙利度胺治疗2 wk组; 6: 沙利度胺治疗4 wk组; 7: 沙利度胺治疗6 wk组。

肝纤维化组大鼠肝组织ICAM-1、VCAM-1、E-selectin阳性细胞百分数显著高于正常组(*P* < 0.05)。自动逆转组大鼠肝组织ICAM-1、VCAM-1、E-selectin阳性细胞百分数较肝纤维化组大鼠有所降低, 但无显著性差异(*P* > 0.05)。各治疗组ICAM-1、VCAM-1、E-selectin阳性细胞百分数较肝纤维化组显著减少(*P* < 0.05), 且治疗4 wk、6 wk组ICAM-1、VCAM-1和E-selectin的表达下降较治疗2 wk组更为显著(*P* < 0.05, 表3)。

**2.4 肝组织ICAM-1、VCAM-1和E-selectin mRNA的表达** 肝纤维化组大鼠ICAM-1、VCAM-1和E-selectin mRNA水平较正常组明显升高(*P* < 0.05)。自动逆转组大鼠肝组织ICAM-1、VCAM-1和E-selectin mRNA较肝纤维化组大鼠有所降低, 但无显著性差异(*P* > 0.05)。各治疗组的ICAM-1、VCAM-1和E-selectin mRNA水平较肝纤维化组显著下降(*P* < 0.05), 且治疗4 wk、6 wk组ICAM-1、VCAM-1和E-selectin mRNA水平较治疗2 wk组下降更为显著(*P* < 0.05, 图2, 表3)。

### 3 讨论

沙利度胺曾被广泛用于治疗失眠症和妊娠反

### ■同行评价

本文立题新颖, 选用指标先进, 数据准确, 设计方法合理, 对沙利度胺老药新用有一定的科研意义。

表 3 大鼠肝组织ICAM-1、VCAM-1和E-selectin蛋白及mRNA检测结果(mean  $\pm$  SD, %)

分组	n	ICAM-1	VCAM-1	E-selectin
蛋白				
N	10	3.0 $\pm$ 0.7	2.4 $\pm$ 0.8	2.3 $\pm$ 0.8
A	8	60.8 $\pm$ 6.4 <sup>a</sup>	83.8 $\pm$ 9.5 <sup>a</sup>	76.1 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>
B	10	57.6 $\pm$ 7.1 <sup>a</sup>	80.3 $\pm$ 9.4 <sup>a</sup>	74.7 $\pm$ 7.5 <sup>a</sup>
C	12	49.6 $\pm$ 6.8 <sup>ace</sup>	20.8 $\pm$ 6.5 <sup>ace</sup>	64.2 $\pm$ 8.6 <sup>ace</sup>
D	10	8.1 $\pm$ 0.8 <sup>aceg</sup>	9.0 $\pm$ 1.0 <sup>aceg</sup>	11.8 $\pm$ 1.4 <sup>aceg</sup>
E	10	7.9 $\pm$ 0.7 <sup>aceg</sup>	8.9 $\pm$ 1.1 <sup>aceg</sup>	7.0 $\pm$ 1.0 <sup>aceg</sup>
mRNA				
N	10	0.35 $\pm$ 0.07	0.58 $\pm$ 0.08	0.26 $\pm$ 0.06
A	8	1.51 $\pm$ 1.11 <sup>a</sup>	1.24 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	1.37 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>
B	10	1.47 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>	1.21 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	1.28 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>
C	12	1.33 $\pm$ 0.10 <sup>ace</sup>	1.16 $\pm$ 0.24 <sup>ace</sup>	1.16 $\pm$ 0.11 <sup>ace</sup>
D	10	0.69 $\pm$ 0.09 <sup>aceg</sup>	0.75 $\pm$ 0.10 <sup>aceg</sup>	0.42 $\pm$ 0.11 <sup>aceg</sup>
E	10	0.60 $\pm$ 0.10 <sup>aceg</sup>	0.67 $\pm$ 0.11 <sup>aceg</sup>	0.36 $\pm$ 0.11 <sup>aceg</sup>

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs N; <sup>c</sup>*P* < 0.05 vs A; <sup>e</sup>*P* < 0.05 vs B; <sup>g</sup>*P* < 0.05 vs C.

应。近年研究发现, 沙利度胺致畸作用的证据并不充分, 而且由于他重要的抗炎、免疫调节及抗血管生成作用, 近年来又重新受到重视, 对其作用机制的认识和临床适应症的研究进一步深入<sup>[4-5]</sup>。Yeh *et al*<sup>[6]</sup>证实沙利度胺能够治疗致死性的肝脏坏死性炎症, 促进肝硬化的恢复。Muriel *et al*<sup>[7]</sup>在大鼠CCl<sub>4</sub>肝硬化模型中同时给予沙利度胺, 发现羟脯氨酸含量显著降低、肝脏组织学改变减轻、胶原带变细, 提示沙利度胺可以防止CCl<sub>4</sub>引起的炎症和纤维化。

我们的研究发现, 与肝纤维化组相比, 自动逆转组大鼠肝组织病理学和血清肝纤维化指标HA、LN、PCIII、CIV的浓度均无明显变化, 但是沙利度胺治疗4 wk组、6 wk组可显著改善大鼠肝组织病理学变化, 显著降低血清肝纤维化指标HA、LN、PCIII、CIV的含量, 表明沙利度胺可以有效地逆转实验性大鼠肝纤维化。使用沙利度胺4 wk时作用明显, 但是使用6 wk与使用

4 wk并无显著性差异,表明沙利度胺治疗肝纤维化存在明显的时间窗。

肝星状细胞(HSC)的活化和增殖是肝纤维化发生的中心事件。研究发现,静息的HSC不表达ICAM-1,而活化的HSC则可增加ICAM-1基因表达及其表达产物。这从细胞水平上提示ICAM-1的表达与HSC的活化及肝纤维化的发生密切相关。炎症细胞表面的LFA-1、MAC-1与靶细胞膜上的ICAM-1结合,从而导致肝细胞和窦周细胞损伤而致纤维化。VCAM-1可能不仅促进中性粒细胞,而且也促进单核细胞及T淋巴细胞浸入肝实质,与炎症的发生及发展有密切的关系。E-selectin参与外周血白细胞与血管内皮细胞黏附过程的起始黏附。肝组织血管内皮细胞表达的E-selectin可介导炎症细胞和免疫细胞的浸润,引起肝组织炎症,促使肝星状细胞激活,故可促进纤维化的发生及发展。

本实验发现,在正常组和模型组大鼠肝组织中均有ICAM-1、VCAM-1和E-selectin mRNA的表达,但模型组的表达强度显著增加。模型组大鼠肝组织ICAM-1、VCAM-1、E-选择素蛋白表达较正常组明显增加,除肝窦周细胞、血管内皮细胞表达增强,肝细胞也出现阳性表达,说明黏附分子的表达增强可能与肝纤维化的发病机制有关。Teo<sup>[8]</sup>发现,沙利度胺可以减少TNF- $\alpha$ 诱导的人脐静脉内皮细胞上的细胞表面黏附分子ICAM-1、VCAM-1和E-selectin的表达密度。Geitz *et al*<sup>[9]</sup>也证实,ICAM-1、VCAM-1和E-selectin参与中性粒细胞和内皮细胞黏附的瀑布效应,沙利度胺可阻断这些黏附分子的上调。本研究发现,使用沙利度胺治疗实验性大鼠肝纤维化,可明显减弱ICAM-1、VCAM-1、E-selectin mRNA和蛋白的表达,且随着沙利度胺作用时间的延长,抑制ICAM-1、VCAM-1、E-selectin表达的作用逐步增强,呈一定的时间效应关系。本实验观察到ICAM-1、VCAM-1、E-selectin mRNA表达与蛋白表达的水平一致,

说明其转录和翻译在同一水平。沙利度胺对大鼠肝纤维化的治疗作用可能是通过同时下调ICAM-1、VCAM-1和E-selectin的转录和翻译水平来实现的。

此项研究表明,沙利度胺可通过下调ICAM-1、VCAM-1和E-selectin表达水平而发挥抗纤维化作用。这将有助于揭示沙利度胺治疗肝纤维化的机制,也为肝纤维化的治疗提供新的思路。

#### 4 参考文献

- 1 Huang YS, Wu JC, Chan CY, Chao Y, Chang FY, Lee SD. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1999; 62: 487-495
- 2 Ho JW, Poon RT, Tong CS, Fan ST. Clinical significance of serum vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2014-2018
- 3 Cervello M, Virruso L, Lipani G, Giannitrapani L, Soresi M, Carroccio A, Gambino R, Sanfilippo R, Marasa L, Montalto G. Serum concentration of E-selectin in patients with chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 345-351
- 4 Rajkumar SV. Current status of thalidomide in the treatment of cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001; 15: 867-874; discussion 877-879
- 5 Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Dimopoulos MA. Thalidomide in cancer medicine. *Ann Oncol* 2004; 15: 1151-1160
- 6 Yeh TS, Ho YP, Huang SF, Yeh JN, Jan YY, Chen MF. Thalidomide salvages lethal hepatic necroinflammation and accelerates recovery from cirrhosis in rats. *J Hepatol* 2004; 41: 606-612
- 7 Muriel P, Fernandez-Martinez E, Perez-Alvarez V, Lara-Ochoa F, Ponce S, Garcia J, Shibayama M, Tsutsumi V. Thalidomide ameliorates carbon tetrachloride induced cirrhosis in the rat. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 951-957
- 8 Teo SK. Properties of thalidomide and its analogues: implications for anticancer therapy. *AAPS J* 2005; 7: E14-19
- 9 Geitz H, Handt S, Zwingenberger K. Thalidomide selectively modulates the density of cell surface molecules involved in the adhesion cascade. *Immunopharmacology* 1996; 31: 213-221

编辑 何燕 电编 郭海丽